Aus dem Laboratorium für Experimentelle Chirurgie (Leitung: PD. Dr. H. Fleisch),
Schweizerisches Forschungsinstitut Davos-Platz (Direktor: Prof. M. Allgöwer)

Die Wirkung verschiedener Dextranfraktionen auf die Endotoxinresistenz der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

BEAT LAURENZ SCHMID

von Basel (BS), Muttenz (BL) und Schaffhausen (SH)

1967

Druck von Schwabe & Co.

Basel 1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0061

Aus dem Laboratorium für Experimentelle Chirurgie (Leitung: PD. Dr. H. Fleisch),
Schweizerisches Forschungsinstitut Davos-Platz (Direktor: Prof. M. Allgöwer)

Die Wirkung verschiedener Dextranfraktionen auf die Endotoxinresistenz der Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

BEAT LAURENZ SCHMID

von Basel (BS), Muttenz (BL) und Schaffhausen (SH)

Druck von Schwabe & Co

Basel 1968

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. *M. Allgöwer*

Tag der Promotion: 28. Juni 1967.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Erschienen in «Helvetica Chirurgica Acta» Vol. 35 (1968), Fasc. 3, p. 378–386

Langdauernde Hypoxie der Gewebe infolge Minderdurchblutung jeglicher Genese verursacht sekundäre Schädigungen, welche zum Gesamtbild des schweren Schocks führen. Dabei stehen folgende pathogenetische Mechanismen im Vordergrund:

1. Die phagocytäre Fähigkeit des RES ist vermindert. Damit ist sehr oft eine verminderte Toxinresistenz verbunden [1, 23, 26, 47, 50, 51].

2. Im Darmlumen wird vermehrt Endotoxin [7, 21, 22, 24–26, 39, 44, 46, 47, 51) und in der Darmwand ein davon verschiedenes, chemisch noch nicht näher definiertes Toxin [17] gebildet, welche infolge erhöhter Durchlässigkeit der geschädigten Darmwand vermehrt ins RES gelangen.

3. Im Falle von Verbrennungen bei höheren Temperaturen kommen zu diesen Faktoren eigentliche Verbrennungstoxine hinzu [1–3, 11, 13–16], welche vermutlich ebenfalls das RES belasten.

Die Therapie des hypovolämischen Schocks beruht auf der möglichst raschen Behebung der Minderdurchblutung der Gewebe durch Blut, Plasmaderivate oder -ersatzstoffe [28, 36, 48]. Von diesen wird eine genügend lange intravasculäre Verweildauer ohne Nebenwirkungen verlangt [30]. Je größer die verwendeten Moleküle sind, um so länger ist ihre Wirkung; eine Steigerung der Molekülgröße ist jedoch nicht unbegrenzt möglich, da die großen Moleküle sowohl die Erythrocytenaggregation begünstigen, als auch durch Speicherung das reticuloendotheliale System (RES) beeinträchtigen.

Das RES trägt mit der Phagocytose und Inaktivierung körperfremder Elemente einen großen Teil zur Infektionsabwehr bei [4, 6, 8–10, 12, 20, 24, 26, 27, 32, 33, 37, 39, 49, 51]. Es läßt sich zeigen, daß eine Beladung des RES mit Kohle die Resistenz verschiedener Mäusestämme gegen Endotoxine oder gegen toxische Extrakte verbrannter Haut stark herabsetzt und das Schockbild verstärkt [3, 13, 23, 27, 33, 35, 40, 43, 49, 50].

Kolloide, die als Plasmaersatzstoff Verwendung finden, sollten deshalb in ihrer Wirkung auf das RES untersucht werden, insbesondere diejenigen, welche in der Molekülgröße über der Nierenschwelle liegen und somit eine relativ lange Verweildauer haben. Als Plasmaersatzstoffe stehen heute

Lösungen von Dextranen verschiedener Molekulargrößen im Vordergrund. Die Nierenschwelle für Dextran liegt bei 50 000 [5]; ein Teil der Moleküle, die darüber liegen, werden vorübergegend im RES abgelagert [20, 27, 30, 33, 34, 41, 42]. Klemencic und Sjöström [38] stellten nach Macrodex-Infusionen bei Kaninchen keine Herabsetzung der Antikörperbildung fest. Dagegen beobachtete Frimmer [27] bei Hunden nach Infusionen kolloider Blutersatzmittel eine Verminderung der Clearance des RES für Polyphosphat, und Persson [45] beschrieb nach Infusionen von alten Dextranpräparaten mit höherem Durchschnittsmolekulargewicht als sie heute gebraucht werden bei Kaninchen eine Abnahme der Speicherung von Lithium-Carmin im RES.

Es schien deshalb von Interesse, die Wirkung verschiedener intravenös zugeführter Dextrane auf die Endotoxinresistenz der Maus zu untersuchen. Als Kontrollen dienten einerseits Mäuse, die mit NaCl 0,9%, anderseits solche, die mit einer Kohlesuspension vorbehandelt worden waren.

Material und Methodik

Versuchstiere: Es handelt sich um isologe, männliche, weiße NMRI-Mäuse von 23 ± 3 g, welche mit Altromin und Wasser ad libitum ernährt werden.

RES-Blockade: Verwendet wird eine Kohlelösung 5% bestehend aus 5 ml Günther-Wagner-Tusche C_{11}/1431 a, 45 ml NaCl 0,9% und 50 ml Gelatine 4,5% (Physiogel SRK). Die Tusche und die Kochsalzlösung werden zusammen bei 108° während 40 min im Autoklaven sterilisiert, und dann wird das Physiogel steril dazugegeben [18].

Herstellung der Dextranlösungen: Getestet werden 6%ige Lösungen in 0,9% NaCl von Dextran 80, 150, 250 und 500. Die Zahlen bedeuten Gewichtsdurchschnitte der Molekulargewichte mit 10^{-3} multipliziert. Das Dextranpulver wird der beinahe kochenden NaCl-Lösung langsam unter Rühren zugegeben und diese Lösung bei 115° während 40 min im Autoklaven sterilisiert [19].

Endotoxinlösung: Zur einmaligen Herstellung der Lösung wird Bactolipopolysaccharide Salmonella abortus equi Endotoxin DIFCO, Code Westphal 3127-25, im Verhältnis von 0,15 mg zu 0,2 ml in 0,9% NaCl aufgelöst. Alle Mäuse erhalten jeweils 0,2 ml dieser Lösung i.p.

Es wurde auf eine gewichtsabhängige Dosierung des Endotoxins verzichtet, da wir feststellen konnten, daß sich bei Gewichtsschwankungen von ±3 g die Letalität bei einer bestimmten Dosis Endotoxin gleichmäßig auf alle Gewichtsklassen verteilt. Im Verlaufe unserer Versuche hat die Toxizität der einmalig hergestellten Endotoxinlösung durch das Aufbewahren abgenommen. Da aber zur Feststellung der Endotoxinwirkung je eine Kontrollgruppe mit NaCl vorbehandelt wurde, sind die Resultate dennoch verwertbar.

Es werden drei Vorversuche durchgeführt: *Vorversuch A und B:* Gruppen zu je 10 Mäusen erhalten 2% ihres Körpergewichtes (KG) einer der folgenden Substanzen in die Schwanzvene injiziert: Dextran 80, 150, 250, 500 und NaCl 0,9%. 12 Std. (Vorversuch A) bzw. 24 Std. (Vorversuch B) später erhalten alle Mäuse die Endotoxindosis intraperitonäal (i.p.). *Vorversuch C:* Gruppen zu je 10 Mäusen erhalten täglich während 6 Tagen intravenös 1% ihres KG derselben Substanzen wie in Vorversuch A und B. 12 Std. nach der letzten Injektion wird allen Mäusen die Endotoxindosis i.p. verabreicht.

Hauptversuch: Gruppen zu je 10 Mäusen erhalten intravenös 2% ihres KG einer der

folgenden Substanzen: Dextran 80, 150, 500 und NaCl 0,9%. 4 Std. später wird allen Mäusen die Endotoxindosis i.p. gespritzt. Dieser Versuch wurde fünfmal ausgeführt.

Kontrolle: In allen Versuchen erhält je eine Gruppe zu 10 Mäusen 0,3 ml Kohle 5% i.v. Diese RES-Blockade wird stets 4 Std. vor dem Endotoxin vorgenommen, da sie zu diesem Zeitpunkt maximal wirksam ist. In allen Versuchen wird die Letalität der einzelnen Gruppen 4, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Std. nach der Endotoxingabe festgestellt. Die überlebenden Tiere werden noch einige Tage weiter auf ihren Zustand beobachtet.

Statistik

Die Signifikanzschranken p im Hauptversuch werden nach dem Student-t-Test berechnet. Es gelangen folgende Formeln zur Anwendung:

$$t = \frac{M_x - M_y}{\sqrt{(\varepsilon_x)^2 + (\varepsilon_y)^2}}$$

$$\text{Freiheitsgrad } \nu = N_x + N_y - 2$$

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N} = M_x$$

$$\text{Streuung } \sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i)^2 - \bar{x} \sum x_i}{N - 1}}$$

$$\text{Standardabweichung: } \varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$

Resultate

Sämtliche Resultate gehen aus Abb. 1–4 hervor. Die maximale Letalität ist in allen Versuchen nach 60 Std. erreicht. Spätere Veränderungen im Verhalten der Mäuse kamen nicht zur Beobachtung.

Vorversuch A: s. Abb. 1. Die Letalität der mit Dextran vorbehandelten Tiere liegt im allgemeinen unter der Letalität der mit NaCl vorbehandelten Tiere.

Vorversuch B: s. Abb. 2. Die Letalität der mit Dextran und der mit NaCl behandelten Tiere bewegt sich in der gleichen Größenordnung.

Vorversuch C: s. Abb. 3. Die beiden großen Dextranfraktionen (Dextran 250 und 500) bewirken eine mäßig erhöhte Letalität gegenüber den beiden kleinen Fraktionen und gegenüber NaCl.

Hauptversuch: s. Abb. 4. Die Letalität steigt mit zunehmender Molekülgröße.

Die Signifikanzen p der Differenzen der Letalitäten gegenüber NaCl betragen für Kohle $<0{,}01$, für Dextran 500 $<0{,}05$ und für Dextran 150 $>0{,}05$.

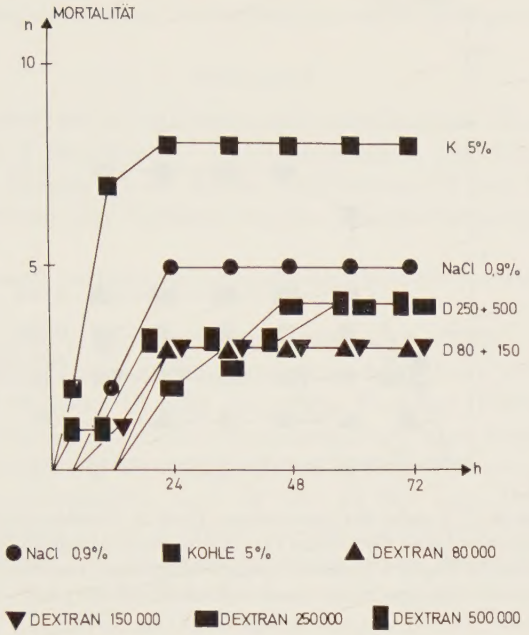

Abb. 1. Vorversuch A: Anzahl der gestorbenen Tiere in Stunden nach Endotoxingabe. Jede Maus erhielt eine Dosis Endotoxin i.p. 12 Std. nach Vorbehandlung mit 2% des Körpergewichtes einer bestimmten Substanz oder NaCl i.v., die Kontrollgruppe 4 Std. nach 0,3 ml Kohle 5% i.v.

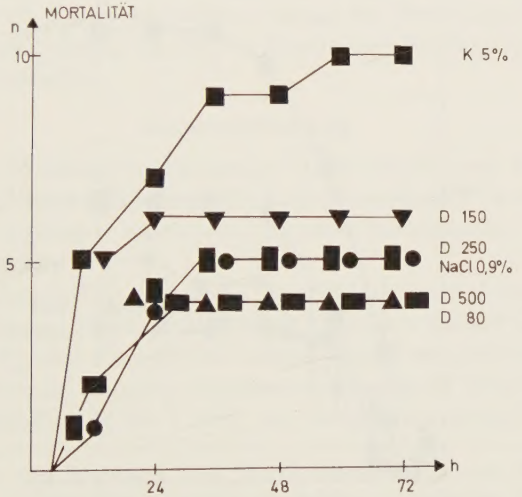

Abb. 2. Vorversuch B: Anzahl der gestorbenen Tiere in Stunden nach Endotoxingabe. Jede Maus erhielt eine Dosis Endotoxin i.p. 24 Std. nach Vorbehandlung mit 2% des Körpergewichtes einer bestimmten Substanz oder NaCl i.v., die Kontrollgruppe 4 Std. nach 0,3 ml Kohle 5% i.v. – Zeichenerklärung s. Abb. 1.

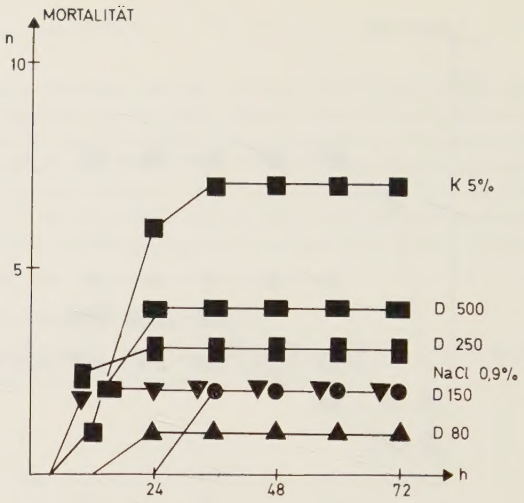

Abb. 3. Vorversuch C: Anzahl der gestorbenen Tiere in Stunden nach Endotoxingabe. Jede Maus erhielt eine Dosis Endotoxin i.p. 12 Std. nach Abschluß der Vorbehandlung von täglich während 6 Tagen 1% des Körpergewichtes einer bestimmten Substanz oder NaCl i.v., die Kontrollgruppe 4 Std. nach 0,3 ml Kohle 5% i.v. – Zeichenerklärung s. Abb. 1.

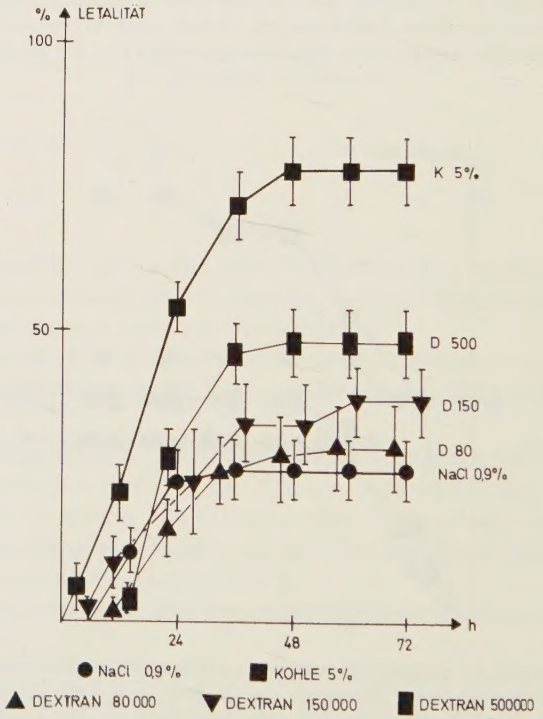

Abb. 4. Hauptversuch: Letalität in % $\pm \varepsilon$ auf Stunden nach Endotoxingabe. Jede Maus erhielt eine Dosis Endotoxin i.p. 4 Std. nach Vorbehandlung mit 2% des Körpergewichtes einer bestimmten Substanz oder NaCl i.v., die Kontrollgruppe nach 0,3 ml Kohle 5% i.v.

Diskussion

Unsere Versuche zeigen, daß intravenös verabreichtes Dextran 500 mit Sicherheit nach 4 Stunden die Endotoxinresistenz der Maus herabsetzt, jedoch weniger ausgeprägt als Kohle. Für Dextran 80 und 150 konnte in keinem der Versuche eine Verminderung der Endotoxinresistenz festgestellt werden.

Im Hauptversuch verläuft die Zunahme der Letalität parallel der Molekülgröße.

Somit hat sich die Vermutung bestätigt, wonach das RES in Abhängigkeit der Molekulargröße funktionell beeinträchtigt wird. Auch bei wiederholten Injektionen (Vorversuch C) zeigt die größte Fraktion (Dextran 500) eine mäßige Verminderung der Endotoxinresistenz, was aber wegen unseres geringen Tiermaterials nur als wahrscheinlich bezeichnet werden darf.

Durch Endotoxininjektion nach 12 bzw. 24 Std. nach Behandlung mit Dextran (Vorversuch A und B) wurde nie eine Herabsetzung der Endotoxinresistenz festgestellt. Die Blockade durch die großen Moleküle ist demnach rasch reversibel. Eine «RES-Stimulierung» im Sinne von Halpern [4, 9, 10, 32, 33] ist hier höchstens im Vorversuch A angedeutet. Der histologische Nachweis von Dextran [20, 27, 30, 33, 34, 41, 42] gelingt also noch an einem Zeitpunkt, an welchem wir keine Beeinträchtigung der Funktionen des RES mehr feststellen können.

Die heute in der Klinik verwendeten Dextranpräparate haben ein durchschnittliches Molekulargewicht von 40 000 (Rheomacrodex[1]) und von 70 000 (Macrodex[1]). Für diese Größenordnung der Dextranpartikel konnten wir keine Beeinträchtigung des RES in Form einer Herabsetzung der Endotoxinresistenz feststellen.

Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung verschiedener Dextranfraktionen auf die Endotoxinempfindlichkeit der Maus geprüft, da großmolekulare Dextrane im RES vorübergehend abgelagert werden und zu einer funktionellen Beeinträchtigung führen könnten.

Eine nur experimentell verwendete Dextranfraktion mit einem mittleren Molekulargewicht von 500 000 führte 4 Std. nach intravenöser Verabreichung in Mengen von 2% des Körpergewichtes zu einer Verminderung der Endotoxinresistenz. Sowohl einmalige Dextranverabreichung (Fraktionen 80 000 bis 250 000) zwischen 24 bis 4 Std. vor Endotoxinprovokation wie auch

[1] Rheomacrodex und Macrodex sind Markennamen der Firma Pharmacia AG, Uppsala, Schweden; Generalvertretung für die Schweiz: Opopharma AG, Zürich. Wir danken an dieser Stelle dieser Firma für sämtliche Dextranfraktionen, welche sie uns zu den Versuchen überlassen hat. Ebenso verdanken wir dem Zentrallaboratorium des SRK in Bern das Physiogel und Herrn Prof. H. Isliker, Lausanne, einen Teil des Endotoxins.

mehrmalige Gabe während 6 Tagen in Dosen bis zu 6% des Körpergewichtes führten nicht zu einer gesteigerten Endotoxinempfindlichkeit.

Die in den heute erhältlichen Dextranpräparaten vorhandenen Molekülgrößen (Dextran 40 und 70) zeigen also in dieser Versuchsanordnung keine Anzeichen für eine funktionelle Beeinträchtigung des RES.

Résumé

Nous avons étudié l'effet de différentes fractions de dextran sur la sensibilité endotoxique chez les souris, puisque le dextran d'un poids moléculaire élevé est passagèrement retenu par le SRE et pourrait diminuer sa fonction.

Une fraction de dextran d'un poids moléculaire moyen ($\overline{M}_W$) de 500 000, utilisée pour expériences seulement, conduisait à une résistance endotoxique diminuée 4 h après administration intraveineuse, dosée à 2% du poids corporel. Des injections intraveineuses uniques de la même quantité de dextran (fractions $\overline{M}_W$ 80 000 -250 000) de 24 à 4 h avant provocation par endotoxine n'avaient aucun effet sur la sensibilité endotoxique, de même que des injections intraveineuses de 1% du poids corporel répétées pendant 6 jours.

Dans nos expériences des solutions de dextran avec des poids moléculaires utilisées en clinique (dextran 40 et 70) ne montrent aucune diminution de la fonction du SRE.

Summary

It is known that high molecular weight dextran fractions are temporarily stored in the RES. Thus they could impair its detoxifying capacity. The effect of different dextran fractions on the sensitivity of mice to endotoxin was therefore studied.

4 h after intravenous injection of 2% of body weight of a dextran fraction with an average molecular weight ($\overline{M}_W$) of 500.000, which is used for experimental purposes only, the resistance to endotoxin was reduced. However, neither single intravenous injection of the same amount of dextran of fractions with a $\overline{M}_W$ of 80.000–250.000 between 24 to 4 h before endotoxin provocation nor repeated intravenous administration of the same dextran fractions in amounts of 1% of body weight for 6 days did show an effect on endotoxic sensitivity.

We conclude that the clinically used dextran solutions (dextran 40 and 70) do not impair the function of the RES, as checked with an endotoxin challenge.

An dieser Stelle möchte ich den Herren Prof. Dr. Herbert Fleisch und Dr. Caius Burri für ihre große Hilfe bestens danken.

1. Allgöwer M.: Schock, in H. Hellner, R. Nissen und K. Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie, S. 102. Thieme, Stuttgart 1958.
2. Allgöwer M.: Toxische Faktoren beim Schock, in K. D. Bock: Schock, S. 268. Springer, Heidelberg 1962.
3. Allgöwer M., Burri C., Gruber U. F. und Nagel G.: Toxicity of burned mouse skin in relation to burn temperature. Surg. Forum *14*, 37 (1963).
4. Arredondo M. I. und Kampschmidt R. F.: Effect of endotoxins on phagocytic activity of the RES of the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) *112*, 78 (1963).
5. Arturson G., Granath K., Thorén L. und Wallenius G.: The renal excretion of low molecular weight dextran. Acta chir. scand. *127*, 543 (1964).
6. Aschoff L.: Das reticulo-endotheliale System. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. *26*, 1 (1924).
7. Balch H. H. u. Mitarb.: Observations on the surgical care of patients with post-traumatic renal insufficiency. Surg. Gynec. Obstet. *100*, 439 (1955).
8. Bernard J., Bessis M., Biozzi G., Boiron M., Collet A., Dreyfuss B., Halpern B. N., Mouriquand C., Policard A. und Zjedala F.: Définition du SRE en 1963. Nouv. Rev. Hémat. *3*, 779 (1963).
9. Biozzi G., Halpern B. N., Benacerraf B. und Stiffel C.: Physiopathology of the RES. Blackwell, Oxford 1957.
10. Biozzi G., Benacerraf B. und Halpern B. N.: Quantitative study of the granulopectic activity of the RES. II. J. exp. Path. *34*, 441 (1953).
11. Blocker T. G. und V.: New concepts in burn physiology and burn treatment. Progr. Surg. *3*, 70 (1963).
12. Bucher O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. S. 237. Huber, Bern 1956.
13. Burri C. und Allgöwer M.: Zur Funktion des RES nach Plasmaexpandern. Helv. chir. Acta *31*, 533 (1964).
14. Burri C. und Allgöwer M.: Die toxische Wirkung steriler, verbrannter Haut bei Mäusen verschiedener Stämme. Schweiz. med. Wschr. *94*, 560 (1964).
15. Burri C. und Allgöwer M.: Die Wirkung verbrannter, steriler Haut auf normale und RES-blockierte Mäuse. Z. ges. exp. Med. *138*, 378 (1964).
16. Burri C. und Allgöwer M.: Intestinale Faktoren im Verbrennungsschock. Z. ges. exp. Med. *139*, 189 (1965).
17. Burri C. und Allgöwer M.: Intestinale Faktoren im hämorrhagischen Schock. Schweiz. med. Wschr. *95*, 808 (1965).
18. Burri C.: persönliche Mitteilung (1963).
19. Dextran for laboratory use. Pharmacia, Uppsala (Schweden).
20. Dobson E. L. und Jones H. B.: The behaviour of intravenously injected particulate material. Acta med. scand. *144*, Suppl. 273 (1952).
21. Fine J.: The bacterial factor in traumatic shock. Thomas, Springfield 1954.
22. Fine J.: Host resistance to bacteriae and to bacterial toxins in traumatic shock. Ann. Surg. *142*, 361 (1955).
23. Fine J., Rutenburg S. H. und Schweinburg F. B.: The role of the RES in hemorrhagic shock. J. exp. Med. *110*, 547 (1953).
24. Fine J.: Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks, in K. D. Bock: Schock, S. 27. Springer, Heidelberg 1962.
25. Frank H. A., Jacob S. W., Schweinburg F. B., Goddard J. und Fine J.: Effectiveness of an antibiotic in experimental hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. *168*, 430 (1952).
26. Frank E. D.: Septic shock, in S. G. Hershey: Shock, S. 129. Little, Brown, Boston 1964.

27. Frimmer M.: Über das Verhalten der reticulo-endothelialen Clearance nach Infusionen kolloider Blutersatzflüssigkeiten. Arch. exp. Path. Pharmak. *218*, 320 (1953).
28. Gelin L. E., Sölvell L. und Zederfeldt B.: The plasma volume expanding effect of low viscous dextran and Macrodex. Acta chir. scand. *122*, 309 (1961).
29. Gilbert R. P.: Die Bedeutung von Endotoxinen für die Aufrechterhaltung des Schockes, in K. D. Bock: Schock, S. 45. Springer, Heidelberg 1962.
30. Grönwall A.: Dextran and its use in colloidal infusion solutions. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1957.
31. Gruber U. F. und Siegrist J.: Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe. Arch. klin. Chir. *301*, 128 (1962).
32. Halpern B. N., Biozzi G., Mené G. und Benacerraf B.: Etude quantitative de l'activité granulique du SRE par l'injection intraveineuse d'encre de chine chez les diverses expèces animales. I. Ann. Inst. Pasteur *80*, 582 (1951).
33. Halpern B. N.: Immunität und RES. Triangel *6*, 174 (1964).
34. Hartmann F. W.: Fate and disposal of plasma substitutes. Ann. N.Y. Acad. Sci. *55*, 504 (1952).
35. Hopps H. C. und Dent T. E.: India ink and reticulo-endothelial blockade. Arch. Path. *74*, 285 (1962).
36. Howard J. M., Ebert R. V., Bloom W. L. und Sloan M. H.: The present status of dextran as a plasma expander. Amer. J. Surg. *97*, 593 (1959).
37. Jansco N. und Jansco-Gabor A.: Speicherung arteigener und artfremder Proteine in den Zellen des RES. Experientia (Basel) *8*, 465 (1952).
38. Klemencic F. und Sjöström B. E.: Der Einfluß von Dextran(Macrodex)-Infusionen auf die Antikörperbildung bei Kaninchen. Acta Soc. Med. upsalien. *59*, 12 (1953).
39. Lee L. und McCluskey R. T.: Immunhistochemical demonstration of the reticuloendothelial clearance of circulating fibrin aggregates. J. exp. Med. *116*, 611 (1962).
40. McKenna J. M. und Zweifach B. W.: RES in relation to drum shock. Amer. J. Physiol. *187*, 263 (1956).
41. Meijer A. E. F. H.: Enlargement of the liver and spleen in mice of the O_{20} (Amsterdam) strain caused by storage of macromolecular substances. Biochem. Pharmacol. *2*, 1137 (1962).
42. Mowry R. W., Longley J. B. und Millican R. C.: Histochemical demonstration of intravenously injected dextran in kidney and liver of the mouse. J. Lab. clin. Med. *39*, 211 (1952).
43. Murray I. M.: The mechanisme of blockade of the RES. J. exp. Med. *117*, 139 (1963).
44. Nissen R.: Peritoneum, in H. Hellner, R. Nissen und K. Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie. S. 571. Thieme, Stuttgart 1958.
45. Persson B. H.: Histochemical studies on the fate of parenterally administered dextran in rabbits. II. Acta Soc. Med. upsalien. *57*, 421 (1952).
46. Ravin H. A., Rowley D., Jenkins C. und Fine J.: On the absorption of bacterial endotoxin from the gastro-intestinal tract of normal and shocked animals. J. exp. Med. *112*, 783 (1960).
47. Ravin H. A. und Fine J.: Current concepts and controverses on traumatic shock. Progr. Surg. *3*, 102 (1963).
48. Tschirren B.: Künstliche Blutersatzstoffe. Schweiz. med. Wschr. *93*, 596 (1963).
49. Yamagata S.: Clinical aspects of the RES. Tohoku J. exp. Med. *79*, 1 (1963).
50. Zweifach B. W., Benacerraf B. und Thomas L.: The possible role of the RES in resistance to each type of shock. J. exp. Med. *106*, 403 (1957).
51. Zweifach B. W.: Relation of the RES to natural and acquired resistance, in S. G. Hershey: Shock. S. 113. Little, Brown, Boston 1964.

Adresse des Autors: Dr. L. Schmid, Chirurgische Abteilung des Kantonsspitals, Loestraße 170, 7000 Chur.

Curriculum vitae

Am 28. Mai 1940 wurde ich in Montreux geboren.

Nach vier Jahren Primarschule in Basel besuchte ich dort während acht Jahren das Humanistische Gymnasium, wo ich im Frühjahr 1960 mit der Matura abschloß.

Die ersten zwei Propädeutika bestand ich nach 2, respektive 5 Semestern an der Universität Genf und kehrte dann nach Basel zurück, wo ich im Herbst 1966 das Staatsexamen bestand.

Seither arbeite ich als Assistent an der chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Chur.

Im Sommer 1963 weilte ich am Forschungsinstitut in Davos, wo ich die Experimente, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, durchgeführt habe.